

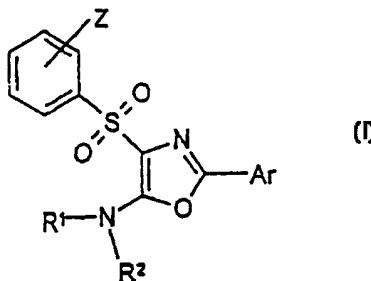


AC

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation 7 :<br><br>C07D 263/48, A61K 31/42, A61P 25/16,<br>25/18, 25/28, 25/24   |  | A1   | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/37452<br><br>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Juni 2000 (29.06.00) |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09335</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 1. Dezember 1999 (01.12.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:<br/>198 58 593.4 18. Dezember 1998 (18.12.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GREINER, Hartmut [DE/DE]; (DE). BARTOSZYK, Gerd [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, D-64331 Weiterstadt (DE). BÖTTCHER, Henning [DE/DE]; Theodor-Heuss-Strasse 13, D-64287 Darmstadt (DE). BARNICKEL, Gerhard [DE/DE]; Emilstrasse 27, D-64293 Darmstadt (DE). CEZANNE, Bertram [DE/DE]; Goethestrasse 47, D-64546 Mörfelden-Walldorf (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> |  | <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht<br/>Mit internationalem Recherchenbericht.</p> |   |

(54) Title: SULPHYLOXAZOLAMINES AS THERAPEUTIC ACTIVE INGREDIENTS

(54) Bezeichnung: SULFONYLOXAZOLAMINE ALS THERAPEUTISCHE WIRKSTOFFE



(57) Abstract

The present invention relates to sulphonyloxazolamines of general formula (I), wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> represent independently from each other H, A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar or alkenyl with 2-6 C atoms, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together also represent a mononuclear saturated heterocycle with 1-2 N, O and/or S atoms, Z is H, A, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Hal, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA or NA<sub>2</sub>, A represents alkyl with 1-6 C atoms, Ar is Z-monosubstituted or Z-disubstituted phenyl, Hal is F, Cl, Br or I, n is 1 or 2 or the physiologically acceptable salts or solvates thereof. Said sulphonyloxazolamines are used as therapeutic active ingredients. The invention also relates to the use of sulphonyloxazolamines as therapeutic active ingredients and/or to the production of pharmaceutical preparations to combat diseases of the central nervous system. The invention further relates to a pharmaceutical preparation and the production thereof.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Sulfonyloxazolamine der allgemeinen Formel (I), worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar oder Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, Z H, A, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Hal, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub>, A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Ar durch Z mono- oder disubstituiertes Phenyl, Hal F, Cl, Br oder I, n 1 oder 2 bedeuten, oder deren physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als therapeutische Wirkstoffe, die Verwendung der Sulfonyloxazolamine als therapeutische Wirkstoffe und/oder zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen bei der Bekämpfung von Erkrankungen des Zentralnervensystems, eine pharmazeutische Zubereitung und die Herstellung derselben.

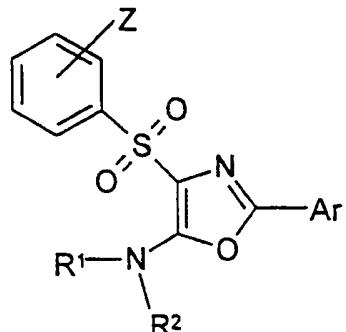
***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|    |                              |    |                                   |    |   |    |                                |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien                     | ES | Spanien                           | LS | Lesotho   | SI | Slowenien                      |
| AM | Armenien                     | FI | Finnland                          | LT | Litauen   | SK | Slowakei                       |
| AT | Österreich                   | FR | Frankreich                        | LU | Luxemburg                                       | SN | Senegal                        |
| AU | Australien                   | GA | Gabun                             | LV | Lettland  | SZ | Swasiland                      |
| AZ | Aserbaidschan                | GB | Vereinigtes Königreich            | MC | Monaco  | TD | Tschad                         |
| BA | Bosnien-Herzegowina          | GE | Georgien                          | MD | Republik Moldau                                 | TG | Togo                           |
| BB | Barbados                     | GH | Ghana                             | MG | Madagaskar                                      | TJ | Tadschikistan                  |
| BE | Belgien                      | GN | Guinea                            | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan                   |
| BF | Burkina Faso                 | GR | Griechenland                      | ML | Mali  | TR | Türkei                         |
| BG | Bulgarien                    | HU | Ungarn                            | MN | Mongolei  | TT | Trinidad und Tobago            |
| BJ | Benin                        | IE | Irland                            | MR | Mauretanien                                     | UA | Ukraine                        |
| BR | Brasilien                    | IL | Israel                            | MW | Malawi  | UG | Uganda                         |
| BY | Belarus                      | IS | Island                            | MX | Mexiko  | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada                       | IT | Italien                           | NE | Niger   | UZ | Usbekistan                     |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan                             | NL | Niederlande                                     | VN | Vietnam                        |
| CG | Kongo                        | KE | Kenia                             | NO | Norwegen  | YU | Jugoslawien                    |
| CH | Schweiz                      | KG | Kirgisistan                       | NZ | Neuseeland                                      | ZW | Zimbabwe                       |
| CI | Côte d'Ivoire                | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen   |    |                                |
| CM | Kamerun                      | KR | Republik Korea                    | PT | Portugal  |    |                                |
| CN | China                        | KZ | Kasachstan                        | RO | Rumänien  |    |                                |
| CU | Kuba                         | LC | St. Lucia                         | RU | Russische Föderation                            |    |                                |
| CZ | Tschechische Republik        | LI | Liechtenstein                     | SD | Sudan   |    |                                |
| DE | Deutschland                  | LK | Sri Lanka                         | SE | Schweden  |    |                                |
| DK | Dänemark                     | LR | Liberia                           | SG | Singapur  |    |                                |
| EE | Estland                      |    |                                   |    |   |    |                                |

## Sulfonyl xazolamin als therapeutische Wirkstoff

Die Erfindung betrifft Sulfonyloxazolamine der allgemeinen Formel I



10

worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar oder Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen,

15

Z H, A, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Hal, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub>,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Ar durch Z mono- oder disubstituiertes Phenyl,

Hal F, Cl, Br oder I,

20

n 1 oder 2,  
oder deren physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als therapeutische Wirkstoffe.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der Sulfonyloxazolamine der allgemeinen Formel I als therapeutische Wirkstoffe.

25

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Sulfonyloxazolamine der allgemeinen Formel I zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen bei der Bekämpfung von Erkrankungen des Zentralnervensystems.

30

Einige Verbindungen der allgemeinen Formel I sind aus verschiedenen früheren Veröffentlichungen bekannt. So wird in V. A. Chervonyi et al., Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.) 1991, 57(4), 415-418 oder V. A. Chervonyi et al., Zh.

Org. Khim. 1988, 24(2), 453-4 entsprechend V. A. Chervonyi et al., J. Org. Chem. USSR (engl. transl.) 1988, 24, 401 die Herstellung der Verbindungen der Formel I beschrieben. Darüberhinausgehende Veröffentlichungen bezüglich der pharmakologischen Wirksamkeit der 5 Verbindungen der Formel I liegen im Stand der Technik nicht vor.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue wertvolle Eigenschaften von Sulfonyloxazolaminen aufzufinden, insbesondere solche, die die Verbindungen als therapeutische Wirkstoffe belegen und/oder die zur 10 Verwendung der Sulfonyloxazolamine als therapeutische Wirkstoffe und/oder zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen führen können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre 15 pharmakologisch wirksamen Salze bei guter Verträglichkeit überraschenderweise eine selektive Affinität zu 5-HT6 Rezeptoren besitzen. Sie weisen 5-HT6-antagonistische oder 5-HT6 agonistische Wirkungen auf.

20 5-HT6 Rezeptoren bilden eine Subfamilie zu 5-HT Rezeptoren. Der Neurotransmitter 5-Hydroxytryptamin (5-HT), auch bekannt als Serotonin, ist ein bedeutender regulierender Neurotransmitter im Gehirn, dessen Wirkungen von einer Familie von Rezeptoren unterstützt werden, die zum jetzigen Wissenstand 13 G-Protein gekoppelten Rezeptoren und einen 25 Ionenkanal enthalten.

Die größte Dichte der Serotonin 5-HT6 Rezeptoren im Gehirn findet sich im Tuberculum olfactorium, im Nucleus accumbens, im Striatum, im Gyrus dentatus und in den CA1-3 Regionen des Hippocampus. Diese Regionen 30 sind in besonderem Maße bei psychiatrischen Erkrankungen wie etwa der

Schizophrenie oder der Depression beteiligt. Aus dem Tierversuch weiß man überdies, daß die Gabe von 5-HT6-Antisense-Oligonukleotiden ein Verhaltenssyndrom hervorruft, das dem von Dopamin-Agonisten entspricht. Weiterhin ist eine Überfunktion des dopaminergen Neurotransmitter-

5 systems bei der Schizophrenie (Dopamin-Hypothese der Schizophrenie) pathophysiologisch gesichert. Aber auch Dysfunktionen des Dopaminsystems bei verschiedenen Erkrankungsformen der Depression sind nachgewiesen. Von den etablierten oder auch neueren Therapeutika, die zur Behandlung dieser psychiatrischen Erkrankungen in der klinischen

10 Praxis eingesetzt werden, binden zudem eine Vielzahl an den 5-HT6 Rezeptor. Hier sind insbesondere die atypischen Neuroleptika (z.B. Clozapin) und die trizyklischen Antidepressiva (z.B. Amitriptylin) zu nennen.

Darüberhinaus wurde in tierexperimentellen Untersuchungen festgestellt,

15 daß 5-HT6 Rezeptoren im Gehirn die cholinerge Neurotransmission kontrollieren. Cholinergika werden bei Erkrankungen mit Gedächtnisstörungen wie etwa der Alzheimerschen Krankheit eingesetzt.

Aus diesen Gründen kann auf eine Beteiligung des 5-HT6 Rezeptors bei

20 psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen wie vorzugsweise Schizophrenie, Depression und Alzheimer geschlossen werden.

Deshalb eignen sich die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als therapeutische Wirkstoffe für Erkrankungen des

25 Zentralnervensystems. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate eignen sich besonders zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, manischen Depressionen (B. L. Roth et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 268, 1403-1410), Depressionen (D. R. Sibley et al., *Mol. Pharmacol.* 1993, 43, 320-327),

30 neurologischen Störungen (A. Bourson et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*

1995, 274, 173-180), Gedächtnisstörungen, der Parkinson'schen Krankheit, der amyotrophen Lateralsklerose, der Alzheimer'schen Krankheit, der Huntington'schen Krankheit (A. J. Sleigh et al., *Neurotransmissions* 1995, 11, 1-5), Bulimie, nervöser Anorexie oder 5 anderen Eßstörungen, Zwangshandlungen oder des prämenstruellen Syndroms.

10 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I oder deren physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als therapeutische Wirkstoffe.

15 Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I oder deren physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als therapeutische Wirkstoffe.

20 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I oder deren physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als therapeutische Wirkstoffe für Erkrankungen des Zentralnervensystems.

25 Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

30 Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. Z gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

35 Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Z und n die bei den Formeln I bis VI angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

In den vorstehenden Formeln bedeutet A Alkyl, ist linear oder verzweigt, und hat 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl oder Hexyl. Besonders bevorzugt ist 5 Methyl.

10 Alkenyl steht vorzugsweise für Allyl, 2- oder 3-Butenyl, Isobut恒yl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 4-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 5-Hexenyl. Besonders bevorzugt für Alkenyl ist Allyl.

15 Ar bedeutet vorzugsweise durch Z mono- oder disubstituiertes Phenyl, wobei Z H, A, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Hal, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub> bedeuten kann.

20 25 30 Ar bedeutet daher bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Methylphenyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-N,N-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m-, p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dihydroxyphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl.  
Besonders bevorzugt für Ar ist Phenyl, o- oder p-Methylphenyl, o- oder p-Chlorphenyl, p-Bromphenyl, p-Methoxyphenyl oder 2,4-Dichlorphenyl.

In  $-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$  hat Ar eine der zuvor angegebenen bevorzugten Bedeutungen, wobei n 1 oder 2 sein kann. Besonders bevorzugt für  $-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$  ist Benzyl.

5 Hal bedeutet vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom.

Z bedeutet H, A,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , Hal, OH, OA,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHA}$  oder  $\text{NA}_2$ , wobei A und Hal eine der zuvor angegebenen bevorzugten Bedeutungen haben. Besonders bevorzugt für Z ist H, Methyl, Chlor, Brom oder Methoxy.

10

n ist vorzugsweise 1 oder 2, besonders bevorzugt 1.

15  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  bedeuten unabhängig voneinander H, A,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$  oder Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen, wobei A, Ar, Alkenyl und n eine der zuvor angegebenen bevorzugten oder besonders bevorzugten Bedeutungen haben.

Ferner bedeuten  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen auch einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen.

20  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen bedeuten vorzugsweise Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder 4-imidazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Perhydro-azepinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl oder 1-, 2- oder 3-Piperazinyl. Besonders bevorzugt für  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen ist 1-Piperidinyl oder 4-Morpholinyl.

25 Für den Gegenstand der Erfindung, der therapeutischen Wirkstoffe der Formel I oder deren physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate, der Verwendung der Verbindungen der Formel I oder deren physiologisch

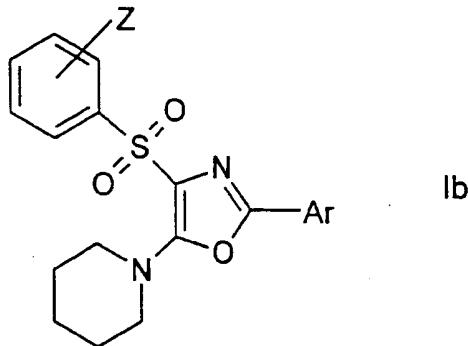
unbedenklichen Salze oder Solvate als therapeutische Wirkstoffe oder der Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems sind insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen mindestens einer der 5 genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten oder besonders bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ic ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung 10 haben, worin jedoch

in Ia R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar oder Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen  
bedeuten;

15

in Ib R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> in Formel I zusammen 1-Piperidinyl  
bedeuten

20



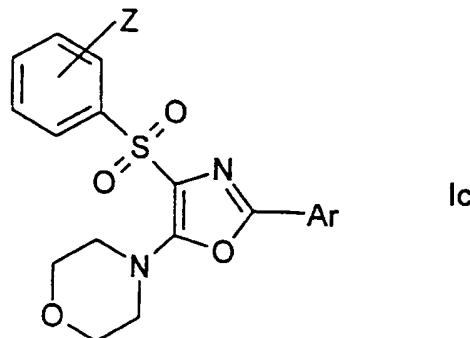
25

oder

in Ic R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> in Formel I zusammen 4-Morpholinyl  
bedeuten

30

5



10 Die folgenden Verbindungen der Formeln Ia, Ib und Ic sind für eine Verwendung nach Anspruch 1 besonders bevorzugt:

15 Dimethyl-[2-phenyl-4-(toluen-4-sulfonyl)-oxazol-5-yl]-amin;  
 [2-(2,4-Dichloro-phenyl)-4-(toluen-4-sulfonyl)-oxazol-5-yl]-dimethylamin;  
 Benzyl-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-4-(toluen-4-sulfonyl)-oxazol-5-yl]-amin;  
 Methyl-[4-(toluen-4-sulfonyl)-2-p-tolyl-oxazol-5-yl]-amin;  
 Benzyl-[4-(4-chloro-benzensulfonyl)-2-(2,4-dichloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-amin;  
 (4-Benzensulfonyl-2-m-tolyl-oxazol-5-yl)-benzylamin;  
 [4-(4-Chloro-benzensulfonyl)-2-p-tolyl-oxazol-5-yl]-dimethylamin;  
 20 (4-Benzensulfonyl-2-o-tolyl-oxazol-5-yl)-methylamin;  
 Benzyl-[4-(4-chloro-benzensulfonyl)-2-(2-chloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-amin;  
 [4-Benzensulfonyl-2-(2,4-dichloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-benzylamin;  
 [4-Benzensulfonyl-2-(2,4-dichloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-dimethylamin;  
 [4-Benzensulfonyl-2-(2-chloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-dimethylamin;  
 25 1-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-4-(toluen-4-sulfonyl)-oxazol-5-yl]-piperidin;  
 1-[4-Benzensulfonyl-2-(2,4-dichloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-piperidin;  
 1-[4-Benzensulfonyl-2-(2-chloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-piperidin;  
 4-[4-(Toluen-4-sulfonyl)-2-p-tolyl-oxazol-5-yl]-morpholin;  
 4-[4-(4-Chloro-benzensulfonyl)-2-p-tolyl-oxazol-5-yl]-morpholin;  
 30 4-[4-(4-Chloro-benzensulfonyl)-2-phenyl-oxazol-5-yl]-morpholin;

4-[4-(4-Benzensulfonyl)-2-(4-bromo-phenyl)-oxazol-5-yl]-morpholin;  
4-[4-(4-Benzensulfonyl)-2-*m*-tolyl-oxazol-5-yl]-morpholin;  
4-[4-(4-Benzensulfonyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-yl]-morpholin;  
4-[4-(4-Benzensulfonyl)-2-phenyl-oxazol-5-yl]-morpholin;  
5 Allyl-(4-benzensulfonyl-2-phenyl-oxazol-5-yl)-amin;  
4-[4-Benzensulfonyl-2-(2-chloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-morpholin;  
(4-Benzensulfonyl-2-phenyl-oxazol-5-yl)-dimethylamin;  
(4-Benzensulfonyl-2-*m*-tolyl-oxazol-5-yl)-dimethylamin;  
Benzyl-[2-phenyl-4-(toluen-4-sulfonyl)-oxazol-5-yl]-amin und  
10 Benzyl-[4-(toluen-4-sulfonyl)-2-*m*-tolyl-oxazol-5-yl]-amin.

In bezug auf Formel Ia sind die folgenden bekannten Verbindungen für die Anwendung als therapeutische Wirkstoffe bevorzugt:

15 Dimethyl-[2-phenyl-4-(toluen-4-sulfonyl)-oxazol-5-yl]-amin;  
[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-4-(toluen-4-sulfonyl)-oxazol-5-yl]-dimethylamin;  
Benzyl-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-4-(toluen-4-sulfonyl)-oxazol-5-yl]-amin;  
Methyl-[4-(toluen-4-sulfonyl)-2-*p*-tolyl-oxazol-5-yl]-amin;  
Benzyl-[4-(4-chloro-benzensulfonyl)-2-(2,4-dichloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-  
20 amin;  
(4-Benzensulfonyl-2-*m*-tolyl-oxazol-5-yl)-benzylamin;  
[4-(4-Chloro-benzensulfonyl)-2-*p*-tolyl-oxazol-5-yl]-dimethylamin;  
(4-Benzensulfonyl-2-*o*-tolyl-oxazol-5-yl)-methylamin;  
Benzyl-[4-(4-chloro-benzensulfonyl)-2-(2-chloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-amin;  
25 [4-Benzensulfonyl-2-(2,4-dichloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-benzylamin;  
Allyl-(4-benzensulfonyl-2-phenyl-oxazol-5-yl)-amin;  
(4-Benzensulfonyl-2-phenyl-oxazol-5-yl)-dimethylamin;  
(4-Benzensulfonyl-2-*m*-tolyl-oxazol-5-yl)-dimethylamin;  
Benzyl-[2-phenyl-4-(toluen-4-sulfonyl)-oxazol-5-yl]-amin;  
30 Benzyl-[4-(toluen-4-sulfonyl)-2-*m*-tolyl-oxazol-5-yl]-amin;

[4-Benzensulfonyl-2-(2,4-dichloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-dimethylamin und  
[4-Benzensulfonyl-2-(2-chloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-dimethylamin.

5 In bezug auf Formel Ib sind die folgenden bekannten Verbindungen für die Anwendung als therapeutische Wirkstoffe bevorzugt:

1-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-4-(toluen-4-sulfonyl)-oxazol-5-yl]-piperidin;  
1-[4-Benzensulfonyl-2-(2,4-dichloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-piperidin und  
1-[4-Benzensulfonyl-2-(2-chloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-piperidin.

10

In bezug auf Formel Ic sind die folgenden bekannten Verbindungen für die Anwendung als therapeutische Wirkstoffe bevorzugt:

15 4-[4-(Toluen-4-sulfonyl)-2-p-tolyl-oxazol-5-yl]-morpholin;  
4-[4-(4-Chloro-benzensulfonyl)-2-p-tolyl-oxazol-5-yl]-morpholin;  
4-[4-(4-Chloro-benzensulfonyl)-2-phenyl-oxazol-5-yl]-morpholin;  
4-[4-(4-Benzensulfonyl)-2-(4-bromo-phenyl)-oxazol-5-yl]-morpholin;  
4-[4-(4-Benzensulfonyl)-2-m-tolyl-oxazol-5-yl]-morpholin;  
20 4-[4-Benzensulfonyl-2-(2-chloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-morpholin;  
4-[4-(4-Benzensulfonyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-yl]-morpholin und  
4-[4-(4-Benzensulfonyl)-2-phenyl-oxazol-5-yl]-morpholin.

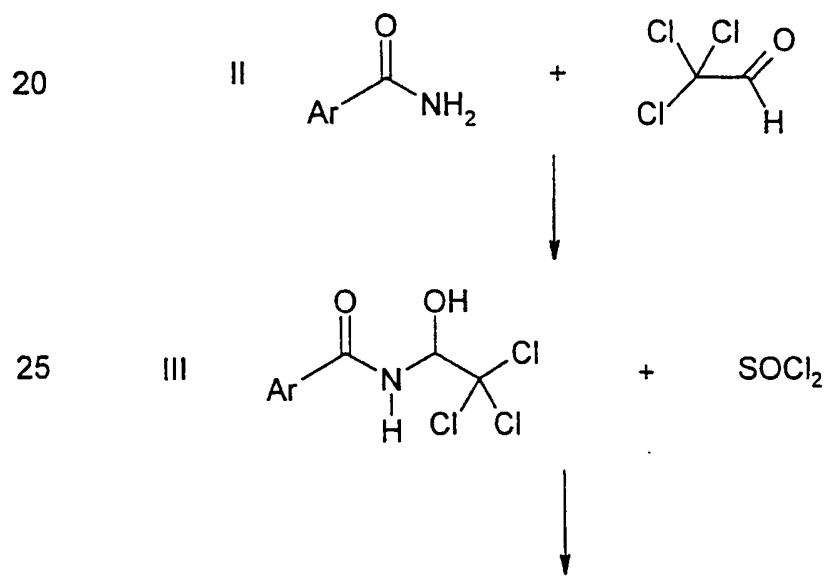
25 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der folgenden Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe  
a) Dimethyl-[2-phenyl-4-(toluen-4-sulfonyl)-oxazol-5-yl]-amin,  
b) [2-(2,4-Dichloro-phenyl)-4-(toluen-4-sulfonyl)-oxazol-5-yl]-dimethylamin,  
c) Benzyl-[4-(4-chloro-benzensulfonyl)-2-(2-chloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-amin,  
30 d) (4-Benzensulfonyl-2-o-tolyl-oxazol-5-yl)-methylamin,

e) Benzyl-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-4-(toluen-4-sulfonyl)-oxazol-5-yl]-amin,  
f) [4-Benzensulfonyl-2-(2,4-dichloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-benzylamin  
g) [4-Benzensulfonyl-2-(2,4-dichloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-  
5 dimethylamin  
oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als  
therapeutische Wirkstoffe gegen Erkrankungen des Zentralnervensystems.

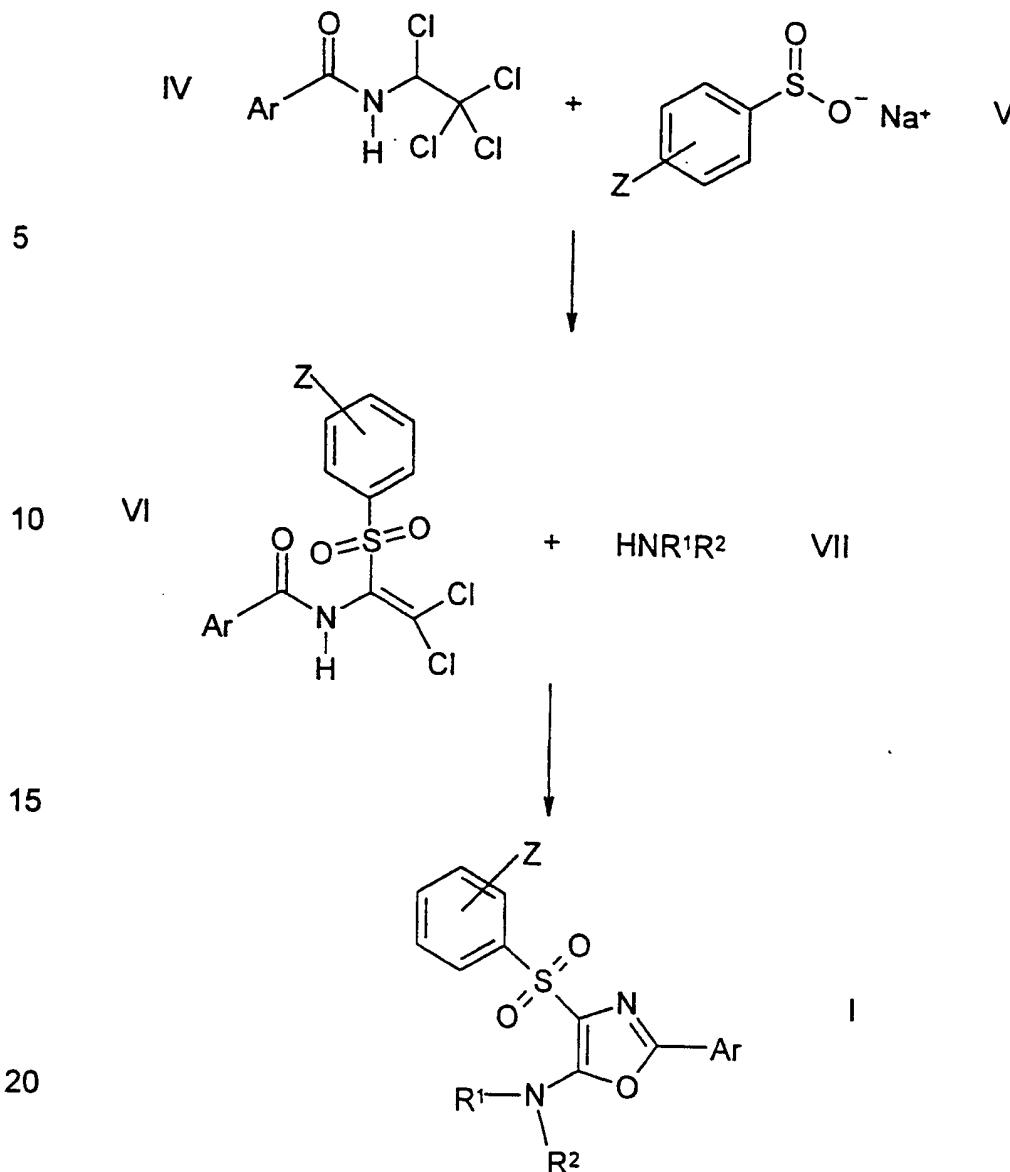
10 Die Verbindungen der Formel I sind in der Regel kommerziell erhältlich oder können nach folgendem Syntheseschema synthetisiert werden (vgl. dazu V. A. Chervonyi et al., *Ukr. Khim. Zh.* (Russ. Ed.) **1991**, *57*(4), 415-418 oder V. A. Chervonyi et al., *Zh. Org. Khim.* **1988**, *24*(2), 453-4 entsprechend V. A. Chervonyi et al., *J. Org. Chem. USSR* (engl. transl.) **1988**, *24*, 401).

15

### Syntheseschema:



30



In dem zuvor gezeigten Syntheseschema wird das Edukt der Formel II mit Trichloracetat zur Verbindung III umgesetzt. Die Umsetzung mit Thionylchlorid und anschließend mit dem Natriumsulfinat der Formel V erzeugt ein Arylvinylsulfon der Formel VI, das durch Umsetzung mit einem Amin der Formel VII zu den Sulfonyloxazolaminen der Formel I cyclisiert. Die Substituenten Ar, Z, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> der Formeln II bis VII haben hierbei bevorzugte oder besonders bevorzugte Bedeutungen wie zuvor angegeben.

Die geeigneten Reaktionsbedingungen der genannten Umsetzungen aus dem Syntheseschema sind aus den Literaturzitaten V. A. Chervonyi et al., *Ukr. Khim. Zh.* (Russ. Ed.) 1991, 57(4), 415-418 oder V. A. Chervonyi et al., *Zh. Org. Khim.* 1988, 24(2), 453-4 entsprechend V. A. Chervonyi et al., *J. Org. Chem. USSR* (engl. transl.) 1988, 24, 401 oder aus Standardwerken wie z.B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) bekannt. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5

10 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder

15 heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure,

20 Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und disulfonsäuren oder Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

25

Die Bindung der Verbindungen der Formel I an 5-HT6 Rezeptoren wurde wie folgt bestimmt:

Die zu testenden Substanzen wurden in DMSO mit einer Konzentration von 1 mM gelöst und mit Testpuffer (20 mM HEPES, 0.1% Ascorbinsäure, mit 5 NaOH eingestellt auf pH 7.4) auf die gewünschten Konzentrationen verdünnt (0.1 nM bis 10  $\mu$ M).

20  $\mu$ l der jeweiligen Substanzlösung wurden mit 80  $\mu$ l  $^3$ H-LSD-Lösung (TRK-1041, Amersham Pharmacia, Freiburg, spez. Akt. 80 - 90 Ci/mMol, 1 nM im Ansatz) und 100  $\mu$ l Membransuspension (5-HT6 Rezeptoren, RB-

10 HS6, Fa. Biotrend, Köln, 25-30  $\mu$ g Protein) eine Stunde bei 37°C inkubiert.

Das Reaktionsgemisch wurde über GFB-Filter (Whatman), die eine Stunde mit 0.1%-iger wässriger Polyethylenimin-Lösung vorbehandelt waren, gefiltert. Die Filter wurden 3 mal mit 3 ml Testpuffer gewaschen, die Filter in Minivials überführt und nach Zugabe von Ultima Gold (Packard,

15 Frankfurt) im Flüssigszintillationszähler die Radioaktivität bestimmt. Die Auswertung und IC<sub>50</sub>-Bestimmung erfolgte mittels eigener Programme in RS1 (BBN Software Cooperation).

Die Verbindungen der Formel I besitzen eine selektive Affinität zu 5-HT6

20 Rezeptoren mit einer Inhibierungskonstante IC<sub>50</sub> von kleiner 4  $\mu$ mol/l.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Bekämpfung von Erkrankungen des

25 Zentralnervensystems.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, manischen Depressionen, Depressionen, neurologischen Störungen,

30

Gedächtnisstörungen, der Parkinson'schen Krankheit, der amyotrophen Lateralsklerose, der Alzheimer'schen Krankheit, der Huntington'schen Krankheit, Bulimie, nervöser Anorexie oder anderen Eßstörungen, Zwangshandlungen oder des prämenstruellen Syndroms.

5

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen zur Bekämpfung von Erkrankungen des Zentralnervensystems, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate.

10

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen

15

Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulat, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur

20

rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von

25

Injectspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere

30

Vitamine.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung dieser pharmazeutischen Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I oder eines ihrer physiologisch verträglichen Salze oder Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform bringt.

5

10 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate können zur Bekämpfung von Erkrankungen des Zentralnervensystems eingesetzt werden.

15 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in der Dosierung vorzugsweise zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

20

25

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2N Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

**Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten.

15 Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

**Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12 H<sub>2</sub>O und 0,1 g Benzalkonium-chlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25 **Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 g Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher 5 Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel F: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher 10 Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel G: Kapseln**

15 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine- kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

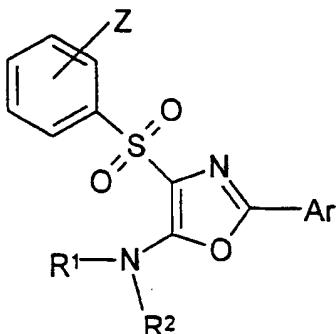
**Beispiel H: Ampullen**

20 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 ml zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

### Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar oder  
Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen,

15

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen einkernigen gesättigten Heterocyclus  
mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen,

Z H, A, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Hal, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub>,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Ar durch Z mono- oder disubstituiertes Phenyl,

Hal F, Cl, Br oder I,

20

n 1 oder 2,

oder deren physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als  
therapeutische Wirkstoffe.

2. Verwendung der Verbindungen der Formel I als therapeutische  
Wirkstoffe.

25

3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die  
Verbindungen der allgemeinen Formel I oder deren physiologisch  
unbedenklichen Salze oder Solvate als therapeutische Wirkstoffe für  
Erkrankungen des Zentralnervensystems eingesetzt werden.

30

4. Verwendung nach Anspruch 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen

- 5 a) Dimethyl-[2-phenyl-4-(toluen-4-sulfonyl)-oxazol-5-yl]-amin,
- b) [2-(2,4-Dichloro-phenyl)-4-(toluen-4-sulfonyl)-oxazol-5-yl]-dimethylamin,
- c) Benzyl-[4-(4-chloro-benzensulfonyl)-2-(2-chloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-amin,
- d) (4-Benzensulfonyl-2-o-tolyl-oxazol-5-yl)-methylamin,
- 10 e) Benzyl-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-4-(toluen-4-sulfonyl)-oxazol-5-yl]-amin,
- f) [4-Benzensulfonyl-2-(2,4-dichloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-benzylamin
- g) [4-Benzensulfonyl-2-(2,4-dichloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-dimethylamin

15 oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als therapeutische Wirkstoffe gegen Erkrankungen des Zentralnervensystems eingesetzt werden.

5. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I zur

20 Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Bekämpfung von Erkrankungen des Zentralnervensystems.

6. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach

25 Anspruch 5 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, manischen Depressionen, Depressionen, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, der Parkinson'schen Krankheit, der amyotrophen Lateralsklerose, der Alzheimer'schen Krankheit, der Huntington'schen Krankheit, Bulimie, nervöser Anorexie oder anderen Eßstörungen, Zwangshandlungen oder

30 des prämenstruellen Syndroms.

7. Pharmazeutische Zubereitung zur Bekämpfung von Erkrankungen des  
Zentralnervensystems, enthaltend mindestens eine Verbindung der  
Formel I oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder  
5 Solvate.

8. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen nach  
Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der  
Formel I und/oder eines ihrer physiologisch verträglichen Salze oder  
10 Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder  
halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination  
mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete  
Dosierungsform bringt.

15

20

25

30

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Appl. No.  
PCT/EP 99/09335

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D263/48 A61K31/42 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/28  
A61P25/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A        | <p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118, no. 125087,<br/>2 March 1993 (1993-03-02)<br/>Columbus, Ohio, US;<br/>abstract no. 124426,<br/>page 798; column rechts;<br/>XP002132746<br/>abstract<br/>&amp; CHERVONYI, V.A. ET AL.:<br/>"Cyclocondensation of<br/>N-(1-arylsulfo-1,2,3-dichlorethynyl)amides<br/>of carbonic acids with amines and sodium<br/>hydrosulfide."<br/>UKR. KHIM. ZH.,<br/>vol. 57, no. 4, 1991,<br/>cited in the application</p> <p style="text-align: center;">-/-</p> | 1-8                   |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

20 March 2000

Date of mailing of the International search report

03/04/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Brunnauer, H

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No  
PCT/EP 99/09335

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A        | WO 97 29747 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO)<br>21 August 1997 (1997-08-21)<br>page 59 -page 63; claim 1<br>page 30, line 21-24 | 1-8                   |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Appl. No.  
PCT/EP 99/09335

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 9729747                             | A 21-08-1997     | US 5856507 A            | 05-01-1999       |
|  |                  | AU 1973797 A            | 02-09-1997       |
|  |                  | BR 9708151 A            | 27-07-1999       |
|  |                  | CN 1211183 A            | 17-03-1999       |
|  |                  | CZ 9802630 A            | 12-05-1999       |
|  |                  | EP 0904077 A            | 31-03-1999       |
|  |                  | NO 983784 A             | 19-08-1998       |
|  |                  | PL 328571 A             | 01-02-1999       |
|  |                  | ZA 9701289 A            | 25-08-1998       |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Anzeichen

PCT/EP 99/09335

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D263/48 A61K31/42 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/28  
A61P25/24

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestpräzisierung (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 7 A61K C07D A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestpräzisierung gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGEBEHNE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A          | <p><b>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118, no. 125087, 2. März 1993 (1993-03-02)</b><br/> <b>Columbus, Ohio, US;</b><br/> <b>abstract no. 124426,</b><br/> <b>Seite 798; Spalte rechts;</b><br/> <b>XP002132746</b></p> <p><b>Zusammenfassung</b><br/> <b>&amp; CHERVONYI, V.A. ET AL.:</b><br/> <b>"Cyclocondensation of</b><br/> <b>N-(1-arylsulfo-1,2,3-dichlorethynyl)amides</b><br/> <b>of carbonic acids with amines and sodium</b><br/> <b>hydrosulfide."</b><br/> <b>UKR. KHIM. ZH.,</b><br/> <b>Bd. 57, Nr. 4, 1991,</b><br/> <b>in der Anmeldung erwähnt</b></p> <p>—/—</p> | 1-8                |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
  - "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
  - "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
  - "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
  - "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
  - "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipiell oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfundener Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfundener Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

20. März 2000

03/04/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. S1 651 epo nl,  
 Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Brunnauer, H

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern   Auslandzeichen  
PCT/EP 99/09335

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEBEHNE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A          | WO 97 29747 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO)<br>21. August 1997 (1997-08-21)<br>Seite 59 -Seite 63; Anspruch 1<br>Seite 30, Zeile 21-24<br>_____ | 1-8                |

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 99/09335

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie |           | Datum der Veröffentlichung |
|---|----------------------------|--------------------------------|-----------|----------------------------|
| WO 9729747                                      | A 21-08-1997               | US                             | 5856507 A | 05-01-1999                 |
|   |                            | AU                             | 1973797 A | 02-09-1997                 |
|   |                            | BR                             | 9708151 A | 27-07-1999                 |
|   |                            | CN                             | 1211183 A | 17-03-1999                 |
|   |                            | CZ                             | 9802630 A | 12-05-1999                 |
|   |                            | EP                             | 0904077 A | 31-03-1999                 |
|   |                            | NO                             | 983784 A  | 19-08-1998                 |
|   |                            | PL                             | 328571 A  | 01-02-1999                 |
|   |                            | ZA                             | 9701289 A | 25-08-1998                 |

